

Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1936. évi október 3-i 40. számából.

A Ferenc József-Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának, (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár) és Orvosi Vegytani Intézetének (Igazgató: Szent-Györgyi Albert ny. r. tanár.) közleménye.

A flavoncsoportba tartozó anyagok befolyása a capillarisok permeabilitására. Vitamin P.*)

Irták: *Armentano Lajos dr., Bentsáth Aladár dr., Béres Tibor dr., Rusznyák István dr. és Szent-Györgyi Albert dr.*

A növények oxydatiójának nevezetesen a peroxydase rendszernek analízise vezetett az ascorbinsav felfedezésére. Az ascorbinsav izolálására irányuló vizsgálatok kezdetén már egyikünk egy olyan anyag után kutatott, amely az ascorbinsavat a peroxydaseval egy kettős oxydációs rendszerbe kapcsolja.

Ez az analízis egy olyan anyaghoz vezetett, amely egyes tulajdonságaiban a flavonokra emlékeztetett, másfelől azonban azoktól lényegesen eltért. Már ekkor feltételeztük, hogy ennek az anyagnak vitaminjellege van. Megfelelő állatkísérlet hiányában azonban a további vizsgálatok megakadtak, de reméltük, hogy egyes előforduló kóros állapotok a továbbhaladást ebben az irányban lehetővé fogják tenni.

A haemorrhagiás diathesisben szenvedő betegen egyikünk a C-vitaminban gazdag paprika készítménnyel (Vitapric) szép therapiás eredményt ért el. Hasonló jó eredményről számolt be az irodalomban *Sebastianelli* intravenásan adott citromlé kezeléssel.

Bár számos szerző ilyen betegeken a tiszta ascorbinsavat sikerrel alkalmazta, nekünk a tiszta C-vitaminnal a paprika kivonattal elért jó eredményt nem sikerült elérnünk. Valószínűnek látszott tehát, hogy az előzőleg talált eredményes hatást nem a C-vitaminnak kell tulaj-

*) 1. előzetes közleményt *Rusnyák és Szent-Györgyi*, *Nature* (London), 1936 VII. 4.

donítanunk, hanem egy másik anyagnak, amely a gyümölcsben az ascorbinsavval együtt van jelen. Ennek az anyagnak további analízise a következőképpen történt:

A citromlét 15%-os bariumacetáttal decitráltuk. A különválasztott folyadékhoz 2%-os ólomacetátot adtunk, az inaktiv üledéket eltávolítottuk. Ezután ammóniákkal alkalizáltuk, amíg bromthymolkékkel kékes-lila elszíneződést nem adott. A csapadékból az ólmot vízben sósavval távolítottuk el. A vizes oldatot bepároltuk, alkohol és aceton hozzáadásával a többi inaktiv anyagoktól megtisztítottuk. Az alkohol és acetonban oldódó frakciót vízben oldottuk fel és alkalmaztuk a klinikai kísérletekre. (1. sz. készítmény).

A további tisztító eljárással a fenti ólomcsapadékot 10%-os vizes ecetsavban oldottuk fel, azután alacsonyabb pH mellett még egyszer kicsaptuk. A további eljárás épügy történt, mint fent (2. sz. készítmény).

A leírt második ólomcsapadékot 96%-os alokhollal való mosás után ebben suspendáltuk és azután a kongók reakció beálltáig alkoholos HCl-t adtunk hozzá. Az így nyert ólommentes alkoholos oldatot 50%-os alkoholban forrón telített $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -al erősen alkalizáltuk (Phenolphthalein). A leválasztott csapadékot alkoholban suspendáltuk, azután CO_2 -vel kezeltük.

A $\text{Ba}(\text{OH})_2$ az alkoholos oldatból a flavon-csoportba tartozó anyagokat választotta külön, míg a CO_2 csupán azokat az anyagokat szabadította fel, amelyek alkoholban oldhatók és amelyeknek savdissociációs állandójuk kisebb, mint a CO_2 -é. A jelenlevő anyagok közül pedig csak a flavonok azok, amelyek phenolos hydroxydjukkal ilyen módon reagálnak, úgy, hogy ez az eljárás ebből a szempontból specifikusnak tekinthető. A Ba mint carbonat marad vissza. Az alkoholt vácuumban bepároltuk, a maradékot vízben oldottuk (3. sz. készítmény).

Mind a három készítményből a betegnek pro dosi adott mennyiség 200 ccm citromlének felel meg. A 3. számú készítménynek ez a mennyisége 40 mg száraz anyagot tartalmazott.

A végleges izolálás végett a 3. számú készítmény destillációs maradékát kevés methylalkoholban oldottuk és szobahőmérsékleten tartottuk. Az oldatban lassan világossárga, kicsiny, tűszerű kristályok váltak ki. 200 kg citromból, illetőleg 70 liter citromléből 2 gr. kristályos anyagot kaptunk. A következőkben ezt az anyagot rövidesen „Citrin”-nek (Citrusflavonnak) nevezzük, A Cit-

rín vízben és alkoholban alig oldódik. Alkaliban oldva sárga színű, de nem oly intenzíven, mint pl a Quercetin vagy a Quercitrin. Concentrált sósavban oldva majdnem színtelen.

Az átkristályosítás után elvégzett molekuláris analízis a következő eredményt adta: C : 51.77%, H : 6.00%, Metoxyl : 5.14—5.18%. Ez a következő képletnek felel meg: $C_{28}H_{36}-38O_{17}$. Savval főzve az anyag erősen redukáló hydrolysatumot ad. Ezek az adatok bizonyítják, hogy ez az anyag a flavon-csoportba tartozó anyagnak a diglykosidája. Hogy vajjon két molekula hexoserről vagy egy molekula disaccharidáról van-e szó, azt ezekből az adatokból eldönteni nem lehet. Az anyag molekulánként egy metoxyl csoportot tartalmaz.

A flavon-csoport egyéb tagjaival összehasonlítva a Citrin nagyfokú reakcióképességével válik ki különösen oxydációs szerekkel szemben. Eltérőleg a többi benzo-pyron festéktől ez az anyag igen színes, labilis oxydációs termékeket tud alkotni. $FeCl_3$ hozzáadására egy pillanatra az orthohydroxyl csoportra jellemző zöldsínt vesz fel, amely azonban rögtön chinoid barna színbe csap át a végbement oxydatio jeléül. 1%-os KOH-ban állva gyönyörű bíborszínt ad, amely rázásakor eltűnik, minthogy az intermediár oxydációs termékek gyorsan tovább oxydálódnak. Ugyanebben a lúgban forró vízfürdőben 1 perc alatt sötétpiros szín képződik. Ha ehhez a sötétpiros oldathoz sósavat adunk, akkor ez a szín először eltűnik, hogy a sav további hozzáadására újból jelentkezék.

Más flavonoktól eltérőleg ezt az anyagot a polyphenol oxydase (burgonya) barnaszínű chinonok képzése mellett gyorsan oxydálja, éppúgy a peroxydase plus peroxyd is. Ha a chinonoknak nincs idejük a további átalakulásra, úgy az ascorbinsav képes a primár keletkező chinonokat ismét redukálni. Az anyag tehát képes a reakciót egyrészt a polyphenoloxydase és oxygen illetőleg peroxydase és H_2O_2 , másrészt az ascorbinsav között közvetíteni. Ez arra mutat, hogy ennek az anyagnak a növényben ezen oxydációs rendszer fölépítésében bizonyos szerepe lehet.

Hogy a flavonoknak állatkísérletekben bizonyos biológiai aktivitásuk van, az már Fukuda kísérletei óta ismert, amennyiben a flavonok, ill. flavonolok és ezek glycosidáinak hatására a szív contractiójának és a vese secretió működésének fokozódását észlelte. Hasonló eredményekről számol be Zimmer A. Jeney intézetéből: a hypodynamiás békaszív működését a Quercitrin erősen fokozta, a Trendelenburg békakészítményben pedig bizo-

nyos fokú érszükületet idézett elő. Nem dönthető el még az a kérdés, hogy ez a flavon azonos-e a *H. v. Euler* által leirt antipneumonia-faktorról (C_2 vitamin), mint-hogy az utóbbinak kémiai természete még nem ismeretes. Ugyanez vonatkozik a *F. Schönheyder* által újabban leirt K-vitaminra is, amely azonban zsirban oldható, tehát aligha lehet a flavonnal azonos.

Kísérleteinkben megfigyeltük, hogy a Citrin befolyásolja-e a scorbutogen étrenden tartott tengeri malacokban jelentkező tüneteket. A flavonnal kezelt és kezeletlen állatok között lényeges különbség nem volt várható, minthogy egyrészt a C-vitamin hiányát az egész kórkép uralta, másrészt még nincs kezünkben olyan módszer, amellyel az étrendet teljesen flavonmentessé lehetne tenni. Több kísérleti sorozatban azonban a flavonnal kezelt állatok mégis túlélték a kontrollokat. A kísérlet még nem bizonyító, azonban mégis a flavonok vitamin-jellegére mutat. Erősen emellett szól a továbbiakban leirt intenzív therapiás hatás is, amelyet ezen anyagnak megfelelő pharmacológiai aktivitásával nem magyarázhatunk. Ezért neveztük el ezt az anyagot P-vitaminnak is.

Ha ezen anyagnak vitaminjellege bizonyossá fog válni, akkor ez annyit fog jelenteni, hogy a flavonoknak — ennek a növények háztartásában olyan fontos anyagcsoportnak, amelyet a természet minden évben nagy mennyiségben újra termel, — az állati sejtekben is fontos működésük van. Mennyiben vonatkozik a talált biológiai aktivitás csupán a leirt Citrus flavonokra és mennyiben bírnak ezen csoport más tagjai is ezen tulajdonsággal, az még eldöntésre vár.

Amint már említettük vizsgálataink abból az ellentétes eredményből indultak ki, amelyek egyrészt az általunk tiszta C-vitaminnal eredménytelenül kezelt häorrhagiás diathesisekből, (*Armentano*), másrészt az irodalomban ilyen eseteknek C-vitaminnal való eredményes kezeléséből adódtak. Ezen ellentétes eredményeknek az oka különböző lehet. Lehetséges, hogy a häorrhagiás diathesisek között C-hypovitaminosisok fordulnak elő, amely esetben a scorbutoz hasonló kórkép a vascularis purpura alakjában jelentkezik, míg az irodalomban a legtöbb eredményesen kezelt eset inkább a thrombopénia és a häophilias csoportba tartozott. A másik fontos különbségre már előzőleg reámutattunk, t. i. a tiszta ascorbinsav és a citromlé ill. paprikakivonat közötti hatáskülönbségre. Éppen ez utóbbi megfigyelések vezettek bennünket arra a gondolatra, hogy a hatékony anyagot a citromlének

ascorbinsavmentes fractiójában keressük. Továbbá azt is figyelni, be kell vennünk, hogy bármilyen anyag terápiás hatásának megítélése, éppen a purpurás megbetegedésekben különböző körülmények folytán nagyon nehéz. Az önként jelentkező vérzések kiszámíthatatlan külső körülményektől függhetnek. A hámorrhagiás diathesisek, különösen a hevenyen jelentkező trombopéniás purpurák önként gyógyulhatnak és így tovább. Éppen ezen véletlenből származó hibákat kiküszöbölendő végeztük kísérleteinket chronikus esetekben és igyekeztünk a betegség lefolyását pontos mennyiségű módszerekkel követni.

Erre a célra megbízható módszereknek bizonyultak a trombocytaszámlálás *Fonio* szerint és a capillaris resistentia (CR) vizsgálata *Borbély* szerint. Ez utóbbi módszer abban áll, hogy a supraklavicularis árok bőrét, mérethető szívó hatásnak tesszük ki mindaddig, amíg az első pontszerű bőrvérzés nem jelentkezik.

Amint már (*Armentano*) közölte, az ascorbinsav nem befolyásolja sem a CR-t, sem a thrombocyták számát és nem szünteti meg a vérzéseket sem, habár néhány esetben „a telítési kísérlettel” kifejezett C-hypovitaminosis volt kimutatható. A vérzések keletkezése szempontjából talán fontos azon észlelésünk, hogy vascularis purpura esetében mindig erősen csökkent CR. mutatható ki, míg ez a tünet sok thrombopéniás purpura esetében hiányzik. Továbbá azt találtuk, hogy a vérzések spontán jelentkezése és az alacsony CR. nem állanak szoros correlációban egymással. Vannak betegek, akik igen alacsony CR. mellett önként, úgyszólván sohasem véreznek (diabetes), míg thrombopéniában vérzések normális CR. mellett is előfordulnak. Vascularis purpurában szenvedő betegen gyakran tettük azt a megfigyelést, hogy a flavonkezelés hatására a CR. már normális értékére emelkedett és spontán vérzések még mindig jelentkeztek s csak akkor tűntek el, amikor a CR. egyideig már normális volt. Ennek fordítottját is tapasztalhattuk, hogy t. i. a kezelés befejezése után egy idő múlva a CR. már süllyedni kezdett, ennek dacára a vérzések csak néhány nap múlva jelentkeztek.

Eppinger, Kaunitz és Popper-nek a „savós gyulladásra” vonatkozó vizsgálatai hívták föl figyelmünket arra, hogy vizsgálat tárgyává tegyük a capillarisok átjárhatóságát plasmafolyadékkal és a fehérjékkel szemben. Valószínű volt ugyanis az a feltevésünk, hogy az alacsony CR-rel járó esetekben a capillarisok nemcsak a

vörös vértetek, hanem a fehérjék számára is átjárhatók lettek; sőt azt vártuk, hogy a capillarisok átjárhatóságának fokozódása először a fehérjék részéről jelentkezik és csak az átjárhatóság nagyobb fokaiban mutatkozik vérzékenységgel. A permabilis vizsgálatára *Eppinger* ajánlatára *Landis* módszerét alkalmaztuk, amely abból áll, hogy a váll magasságában fekvő felkart Riva-Rocci manzsettával 40 Hgmm nyomással szorítjuk le. 30 perc múlva mindkét karvenából 3—5 ccm vért veszünk, amelynek megalvadását 0.01 gr kaliumoxalattal akadályozzuk meg. Meghatározzuk mindkét karból vett vérből a sejtvolumen nagyságát a hematokrit-módszer segítségével és a plasma fehérjetartalmát *Rappaport* mikromethodusa szerint. Ezekből az értékekből kiszámítható a pangásos oldal folyadékvesztése (F. 100 ccm vérre számítva) és a „capillaris filtratum” fehérje tartalma (Cf) százalékosan.

Kísérleteink szerint *Landis* módszere a capillarisok átjárhatóságának vizsgálatára jól bevált és teljes mértékben megerősíthetjük *Eppinger* és munkatársainak eredményeit. Egészséges egyéneknél a karnak félórai leszorítása után vagy egyáltalán nem vagy 3—5, legfeljebb 10% folyadékvesztés jön létre, de fehérje sohasem lép át a capillarisok falán. Ezzel szemben számos fertőzős betegben, icterus catarrhalis, Basedow, myxoedema, vesebetegen stb, a folyadékvesztés sokkal nagyobb és a capillaris filtratum különböző százaléokban fehérjét tartalmaz. Számunkra különösen érdekes volt, hogy a vascularis purpurában szenvedő betegek permeabilitása szintén fokozott, míg a thrombopeniás purpurák esetében fehérje átlépést csak akkor találtunk, mikor a CR. alacsony volt. A „savós gyulladás” elnevezést a capillarisok fehérje-permeabilitására nem tarthatjuk alkalmasnak, minthogy számos esetben bizonyosan semmi alap nincs gyulladásos folyamat fölvetelére.

Az említett mennyiségi vizsgálati módszerek lehetővé tették részünkre azt, hogy a flavonoknak az emberi capillarisokra gyakorolt hatását pontosan tanulmányozzuk. E célból meghatározzuk a betegeken a CR-t és a capillarisok fehérjeátjárhatóságát. Ha ezek kórosan megváltoztak, akkor a betegeknél naponta 20—40 mg száraz anyagnak megfelelő flavon oldatot adtunk i. v. és néhány nap múlva, legtöbbször a 8—12. napon ellenőriztük, hogy a capillarisokra gyakorolt hatás kimutatható-e. Összesen 17 beteget kezeltünk ilyen módon, akik közül 3 vasculáris, 4 thrombopeniás purpura, 7 különböző fertőzős meg-

betegedés, 1 myxoedema, 2 pedig alacsony CR-el bíró cukorbeteg volt. A legszebb eredményeket a vascularis purpura*) eseteiben értük el és a Citrin hatása, a legszebben ezen 3 beteg kórtörténetével demonstrálható.

1. K. J. 33 éves munkás. Évek óta szenved időnként jelentkező bőrvérzésekben, amelyek főleg a végtagokon jelentkeznek. Ha megsérül, feltűnően sokáig vérzik. Első felvétele a klinikára 1934 december 22-én. Második felvétel 1935 április 19-én. Mindkét alkalommal ascorbinsav injekciókkal hosszú ideig eredménytelenül kezeltük. C-hypovitaminosis a telítési kísérlettel nem volt kimutatható. Thrombocytaszám: 190.000—210.000. Vérzési idő: 4—6 perc. Alvadási idő: 4—5.5 perc. Rumpel-Leede tünet pozitív CR. igen alacsony, 9.5—10 Hg. cm. Harmadik felvétele 1936 február 17. Allapota változatlan CR. még alacsonyabb 8.0 Hgcm. Először ismét ascorbinsavat adtunk intravenásan (naponta 300 mg-t) minden eredmény nélkül. Február 28-án a CR. 8.0 Hg. cm. II. hó 29-től naponta intravenás Citrin-injekciókat adagolunk (1. sz. készítmény).

III. 6. CR.: 13.5 Hgcm.

III. 12. CR.: 15.0 Hgcm.

III. 14-től naponta a 2. sz. készítményt adagoljuk.

III. 18. CR.: 16.5 Hgcm.

III. 21. CR.: 22.0 Hgcm.

A Citrin-injekciók adagolását ekkor befejeztük. A vérzések néhány nap óta nem jelentkeztek. III. 26. és 31-én ismét bőrvérzések. CR.: 10.0. Hgcm. IV. 3-tól ismét Citrin-injekciókat adagolunk. (2. sz. készítmény.)

IV. 14. CR.: 15.5 Hgcm.

IV. 18. CR.: 18.0 Hgcm.

IV. 25. CR.: 23.0 Hgcm.

Vérzések nincsenek, a kezelést kihagyjuk. V. 11-én ismét bőrvérzések. CR.: 9.0 Hgcm.

Permeabilitási vizsgálat: Capillaris filtratum (F): 3.1 ccm. A capillaris filtratum fehérje tartalma (Cf) 7.3%. V. 12-től ismét naponta Citrin-injectio (3. sz. készítmény).

V. 25. vérzések eltűnnek. CR.: 19.0 Hgcm., F.: 1.5 ccm., Cf.: 0. Citrin-injekciókat kihagyjuk. VI. 6. CR.: 23.0 Hgcm.

VI. 17. CR.: 18.0 Hgcm.

VII. 1. CR.: 8.0 Hgcm. F. 5.8 ccm., Of.: 1.3%.

Friss vérzések. Új injekció-sorozatot kezdünk még naponta 30 mg kristályos Citrinnel.

VII. 8. CR.: 13.0 Hgcm.

VII. 13. CR.: 19.5 Hgcm. F.: 2.1 ccm., Cf.: 0.

Friss vérzések. VII. 20-án CR.: 20.5 Hgcm. — Vérzések nincsenek, a kezelést befejezzük.

Epikrisis: Vascularis purpurának típusos esete, erősen csökkent CR-el és fokozott permeabilitással. Ascor-

*) Minthogy a purpura esetek a mai beteganyagunkban igen ritkán fordulnak elő, ilyen betegek átengedése végett a különböző klinikákhoz és kórházakhoz fordultunk, amelyeknek szíves segítségéért ezen a helyen is a leghálaabb köszönetünket fejezzük ki.

binsav hatástalan. *Citrin injectiók* hatására (utolsó sorozatban kristályos készítmény), a vérzések 12—16 nap alatt eltűnnek, a CR. normalissá válik és a capillarisek fehérje permeabilitása eltűnik. A kezelés kihagyása után a tünetek bizonyos idő múlva ismét jelentkeznek.

2. J.-né, 32 éves. Évek óta bőrvérzésekben szenved. Felvétel 1936. IV. 15. Thrombocytaszám: 280.000, Vérzési idő: 4 perc. Alvadási idő: 20 perc. CR. 9 Hgcm. IV. 17—24-ig citrin injectiókat kap (2. sz. készítmény.).

IV. 24. CR.: 15.0 Hgcm.

V. 12. CR.: 9 Hgcm. F.: 5.5 ccm. Cf.: 1.5%. Új injectio-sorozatot kezdünk meg a 3. sz. készítménnyel.

V. 25. CR.: 18 Hgcm. F.: 0. Cf.: 0. Vérzései nincsenek. *Epikrisis*: Vascularis purpura. *Citrin injectio hatására a CR. és a permeabilitási viszonyok normalissá lesznek* és a klinikai tünetek is eltűnnek.

3. sz. D. 26. éves leány. Évek óta vascularis purpurában szenved. Két-három hetenként nehezen csillapítható orrvérzések. Felvétel 1946 V. 16-án. Thrombocytaszám: 180.000. Vérzési idő: 2.5 perc. Alvadási idő: 5.5 perc CR.: 9.5 Hgcm. Permeabilitási kísérlet: F.: 11.8 ccm, Cf.: 3.3%. V. 19-től napon-ta citrin injectiók (3. sz. készítmény.)

V. 26. CR.: 15.0 Hgcm. F.: 3.5 ccm. Cf.: 3.2%.

VI. 2. CR.: 19.5 Hgcm. F.: 11.1 ccm. Cf.: 1.1%

VI. 8. KR.: 24.0, Hgcm. F.: 2.3 ccm, Cf.: 0.

Vérzései nincsenek, kezelését befejezzük. VI. 26-án KR.: 20 Hgcm. A beteg egy foghuzást minden baj nélkül viselt el, míg azelőtt ilyen esetekben igen erősen vérzett.

Epikrisis: Vascularis purpura, 17. citrin injectio után tünetmentes.

Amint már említettük a thrombopeniás purpura eseteiben nem minden esetben mutatható ki csökkent CR. és fokozott permeabilitás. 7 eset közül ezeket a tüneteket csak négy esetben találtuk meg. Ezen betegeken bevezetett citrin-kezelés (4—7 számú eset) mind a thrombocyták, mind a klinikai tünetek szempontjából hatástalannak bizonyult, csupán két esetben tudtuk a fokozott permeabilitást visszafejleszteni és a CR-t kissé emelni.

A haemorrhagiás diathesiseken kívül még 10 olyan esetet kezeltünk citrin-injectiókkal, amelyekben vagy csökkent CR. vagy a capillarisek fokozott átjárhatósága volt kimutatható. Eredményeinket röviden a következőkben foglaljuk össze:

8. *Exsudativ pleuritis*. Kezelés előtt a CR.: 19. F.: 12.2 Cf.: 3.1%. 10 kristályos citrin injectio után CR.: 25.0, F.: 5.1 Cf.: 0. A betegség lefolyására szembetűnő hatás nem mutatható ki. — 9. *Peritonitis tuberculosa*, CR.: 8.0, F.: 16., Cf.: 7%. 19 injectio után (3. sz. készítmény) CR.: 14.0, F.: 13.9 Cf.: 6.7%. A peritonitisre semmi hatás. — 10. *Metapneumonia empiriema*. CR.: 22.0, F.: 18.6, Cf.: 3.1%, 24 kristályos

citrin-injectio után CR.: 19.0, F.: 7.9, Cf.: 4.2%, Klinikailag semmi hatás. — 11. *Staphylococcus sepsis*. CR.: 10.0, a permeabilitást nem vizsgáltuk, 15. injectio után (1. sz. készítmény) CR.: 19.5. Gyógyultan hagyja el a klinikát. — 12. *Endokarditis lenta*. CR.: 17.0, F.: 14.5, Cf.: 5.5%. 22. citrin-injectio után (2. és 3. sz. készítmény) CR.: 26.0, F.: 1.5 Cf.: 0. Klinikai tünetek változatlanok, a beteg három hét múlva meghal. — 13. *Nephritis subacuta*. CR.: 18.0, F.: 12.6, Cf.: 4.1, 17. injectio (2. és 3. sz. készítmény) után CR.: 25.0, F.: 9. Cf.: 0. Albuminuria változatlan, a vérnyomás és az egynapos kísérlet már a kezelés előtt is normalis volt. — 14. *Subacut polyarthrit*. CR.: 20.0, F.: 7.7, Cf.: 2.2%. 12 kristályos citrin-injectio után CR.: 26.0, F.: 5.6, Cf.: 0. Az injectiók adagolása alatt fájdalommentes. — 15. *Myxodema*. CR.: 19.0, F.: 16.2 Cf.: 5.5%. A 3. sz. készítményből 20 injectiót kap, amelyek után CR.: 26.0, F.: 2.4, Cf.: 0.8%. A klinikai tünetek változatlanok. — 16. és 17. *Diabetes mellitus*. Igen alacsony CR.: 6—6.5, citrin injectiók az alacsony CR-t nem befolyásolják.

A 8—15. sz. esetekből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy azokban a betegségekben, amelyekben a capillarisok a fehérjék részére átjárhatók, citrin injectiókkal ezt a fokozott permeabilitást majdnem minden esetben meg lehetett szüntetni. A CR. is gyakran emelkedett, még azokban az esetekben is, amelyekben a kezelés előtt is már normalis értékeket kaptunk. Hogy a citrin-kezelés magára a betegségre tényleg hatástalan-e, azt a további vizsgálatoknak kell eldöntenie. Ha *Eppinger*nek azon fel fogása, hogy a „savós gyulladás”-nak a betegség lefolyásában fontos szerepe van, helytálló, úgy azt kell várunk, hogy a normalis permeabilitási viszonyok helyreállítása a betegség lefolyására is fontos hatással van. — Ezen hatás kimutatására azonban a citrin-kezelést sokkal hosszabb ideig kell folytatni, mint a mi kísérleteinkben s valószínűleg a dosis nagyságát is emelni kell. Mi ugyanis a kezelést rendszeren akkor befejeztük, amikor a normalis capilaris viszonyok helyreálltak, minthogy a közvetlen célunk csupán a flavonoknak a capillarisokra való hatásának tanulmányozása volt.

Ezen ismereteink birtokában természetesen a problémák egész sora merül fel. Így többek között az, hogy citrinnek leírt capillaris hatása csak a citrinre vonatkozik-e, vagy pedig a flavon csoport többi tagjai is hasonló tulajdonsággal bírnak. Egyes tájékoztató kísérletek quercitrinnel és rhamnetinnel nem vezettek végleges eredményre. Meglepő volt azonban az, hogy míg a citrin-injectiókat mindegyik beteg minden kellemetlen melléktünet nélkül viselte el, addig a quercitrin és rhamnetin injectiók néhány esetben magas lázat, sőt collapsust idéztek elő, úgy hogy ezeknél a kezelést időnek előtte be kellett fejeznünk.

Tekintettel a citrinnek előzetesen felvett vitaminjellegére, állatkísérleteink és a peroralis hatékonyságra vonatkozó kísérletek is folyamataiban vannak.

Összefoglalás: Korábbi tapasztalataink azt mutatták, hogy a purpurás megbetegedésekben a tiszta C-vitamin hatástalan, míg a paprikakivonat és a citromlé ezen betegségeket sokszor igen jól befolyásolja. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy a növényekben (citrom, paprika) a C-vitamin mellett még egy capillar-activ vitaminnak kell lenni. Citromléből sikerült egy anyagot —, a citrint — izolálni, amely a kémiai analysisben egy flavon glycosidájának bizonyult. *Ez az anyag a vascularis purpurát meg tudja gyógyítani*, míg a thrombopeniás purpurára hatástalan. A citrin gátolja sok olyan betegségben is a fehérje-permeabilitást, melyekben a capillarisok fokozottan átjárhatók (Eppinger „savós gyulladás”-a). Éppen ezen az alapon neveztük el ezt az anyagot „permeabilitási vitaminnak”, röviden „P-vitamin”-nak.

Irodalom: 1. Sebastianelli: Boll. Acad. Lancia Roma, 1935. 8. 229. — 2. Fukuda: Arch. für. exper. Path. 1932. 164. 685, — 3. Zimmer A.: Magyar Physiol. Társaság nagygyűlése. 1936. 6. — 4. Schönheider F.: Koppenhága, 1936. — 5. Armentano: Z. exper. Med. 1936. 97. 630. — 6. Armentano: Z. für klin. Med. 1936. 129. 685. — 7. Borbély: M. med. Wschr. 1930. 886. — 8. Eppinger, Kaunitz és Popper: Die seröse Entzündung. Wien. 1935. — 9. Rappaport: Mikrochemie des Blutes. 1935. — 10. Landis: cit. Eppinger után.

*) Ez a munka az amerikai Josiah Macy Jr. (New-York) alapítvány támogatásával készült,